

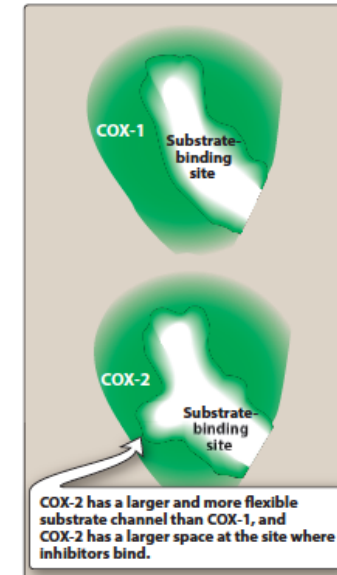
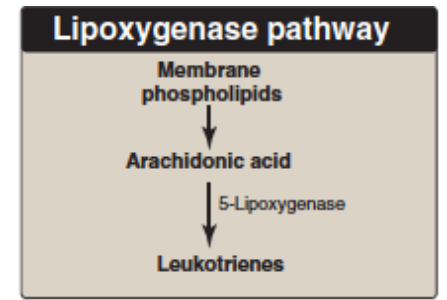
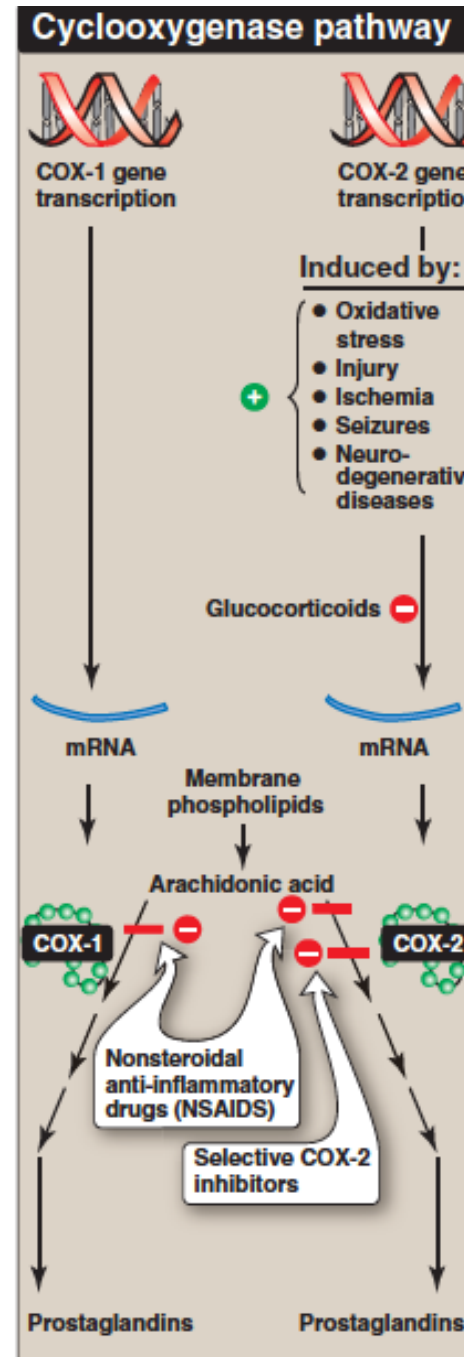
Steroid yapısında olmayan Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

İŞİL ÖZAKCA GÜNDÜZ
FARMAKOLOJİ II, 2019-2020 BAHAR

Şekil ve tablolar Lippincott's Pharmacology (6. Baskı)'den alınmıştır.

NSAİI'lar prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler.

Alprostadil
Lubiprostan
Mizoprostol
PGF2alfa analogları
PGI2 analogları

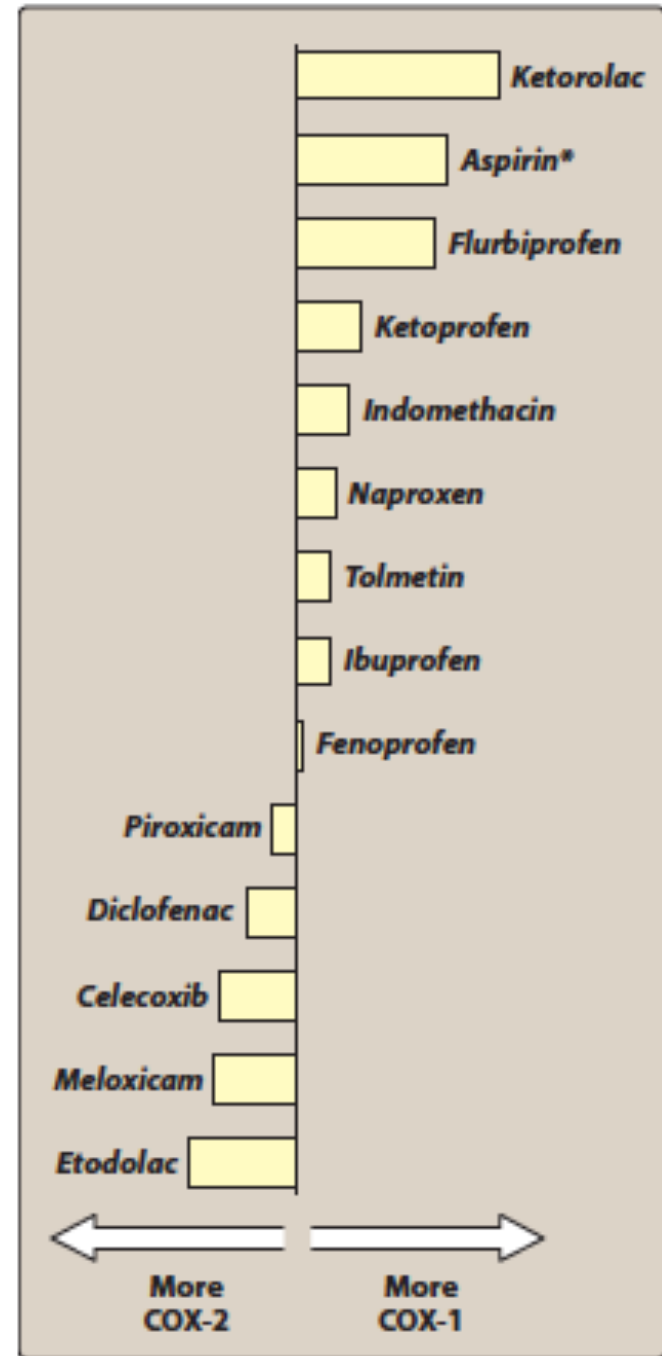


NSAIDs

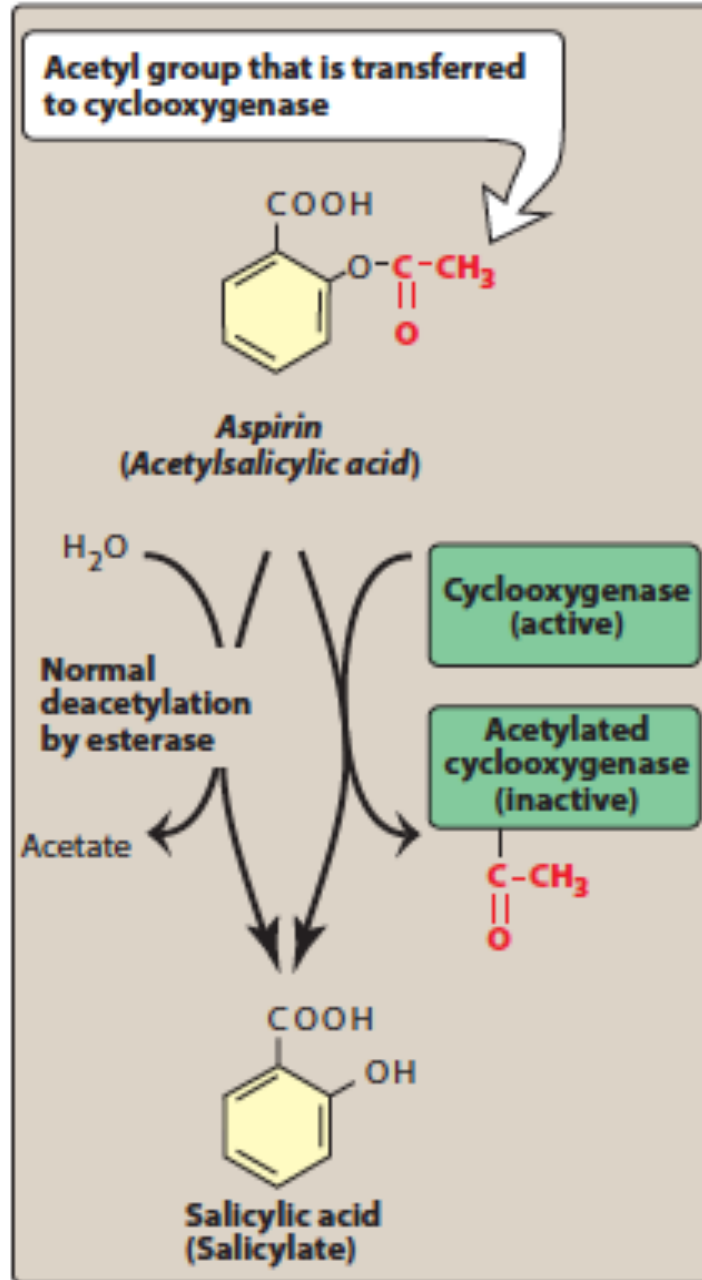
Aspirin BAYER, BUFFERIN, ECOTRIN
Celecoxib CELEBREX
Diclofenac CATAFLAM, FLECTOR, PENNSAID, VOLTAREN
Diffunisal DOLOBID
Etodolac
Fenoprofen NALFON
Flurbiprofen ANSAID
Ibuprofen ADVIL, MOTRIN
Indomethacin INDOCIN
Ketorolac ACULAR, ACUVAIL, TORADOL
Ketoprofen
Meclofenamate
Mefenamic acid PNSTEL
Meloxicam MOBIC
Methyl salicylate WINTERGREEN OIL
Nabumetone
Naproxen ALEVE, ANAPROX, NAPROSYN
Oxaprozin DAYPRO
Piroxicam FELDENE
Salsalate
Sulindac CLINORIL
Tolmetin TOLMETIN SODIUM

OTHER ANALGESICS

Acetaminophen (Paracetamol)
OFIRMEV, TYLENOL



Aspirin

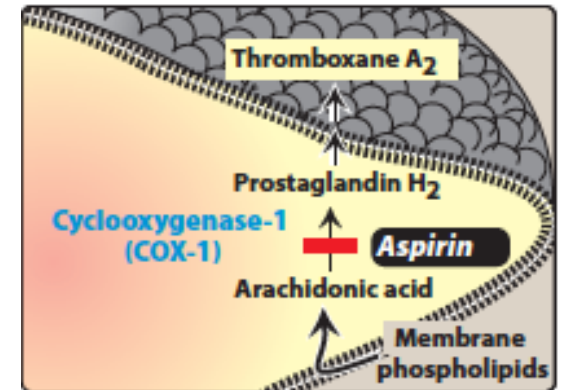


Aspirin antiinflatuvar etkinliğini nadiren kullanıldığı yüksek dozlarda gösterir. Düşük dozlarda felç ve myokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olayların önlenmesinde kullanılır. **COX enziminin geri-dönüşsüz inhibitörüdür.**

Tüm NSAİl'lar inflamasyonu azaltır (antiinflatuvar etki), ağrıyı azaltır (analjezik etki) ve ateşi düşürür (antipiretik etki).

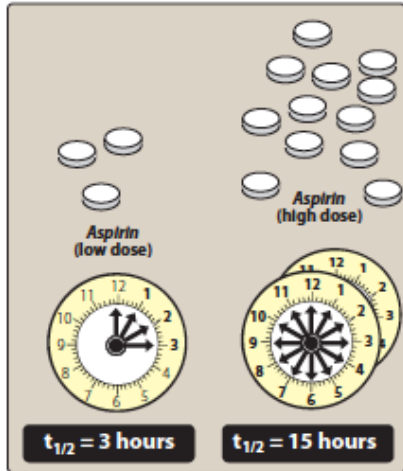
Terapötik kullanımları

- **Antiinflamatuvar ve analjezik kullanımları:** Osteoartrit, gut ve romatoid artrit tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca baş ağrısı, artralji, miyalji ve dismenore gibi analjezi gerektiren genel durumların tedavisinde de kullanılabilirler.
- **Antipiretik kullanımları:** Aspirin*, ibuprofen ve naproksen ateşin düşürülmesinde kullanılabilir.
*Aspirin varicella ya da influenza gibi viral infeksiyon geçiren 20 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır. Kullanılması durumunda Reye sendromu gelişme riski bulunmaktadır.
- **Kardiyovasküler kullanımları:** Platelet agregasyonunun inhibisyonu amacıyla kullanılırlar. Düşük doz (80-100mg) aspirin COX-1-araçlı TXA2 üretimini ve bununla ilişkili vazokonstriksiyon ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Aspirin COX-1'i geri-dönüşsüz olarak inhibe ettiği için antiplatelet etki plateletin yaşam süreci boyunca sürer. Düşük doz aspirinin kronik kullanımı yeni plateletler sentezleninceye kadar devam eder. Aspirin akut MI durumunda ve revaskülarizasyon operasyonuna girecek hastalarda ölüm riskini azaltmak amacıyla kullanılabilir.
- **Harici kullanımları:** Salisilik asit akne, nasır, kalus ve siğil tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır.



Farmakokinetik özellikleri

Oral uygulamadan sonra, aspirin esterazlarla hızlı bir şekilde deasetillenir ve salisat oluşur. Non-iyonize salisilatlar ince barsağın üst kısmında pasif olarak absorbe olurlar (pH ne kadar yüksek olursa çözünme de o oranda iyi olur).



Salisatlar idrar ile atılır ve ürik asit atılımını etkileyebilir. Düşük doz aspirin (<2mg/gün) kullanımında, ürik asit sekresyonu azalırken, yüksek dozlarda ürik asit sekresyonu değişmemekte ya da artmaktadır. Bu nedenle, gut hastalarında ya da probenesid alan hastalarda aspirin kullanımından kaçınılmalıdır.

Bir çok NSAII oral yolla iyi absorbe edilirler. Büyük bölümü KC'de metabolize edilirken, nabumeton ve sulindak KC'de aktif metabolitlerine dönüşür. Aktif ilaç ve metabolitlerin eliminasyonu idrar ile olmaktadır.

Yan etkiler

«Mümkün olan en kısa süre için en düşük dozda»

- Gastrointestinal: NSAİI'ların en sık karşılaşılan yan etkileri GI ile ilişkilidir. COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlar PGI₂, PGE₂ ve PGF₂alfa'nın yararlı etkilerini azaltarak gastrik asit sekresyonunda artış, mukus korumasında azalma and GI kanama ve ülserasyon riskinde artışa neden olabilirler.

NSAİI'ler yiyecek ya da sıvı ile alınmalıdır. Eğer hastanın GIS ile ilgili yüksek riski varsa PPI ya da mizoprostol ile kombine kullanılmalıdır.

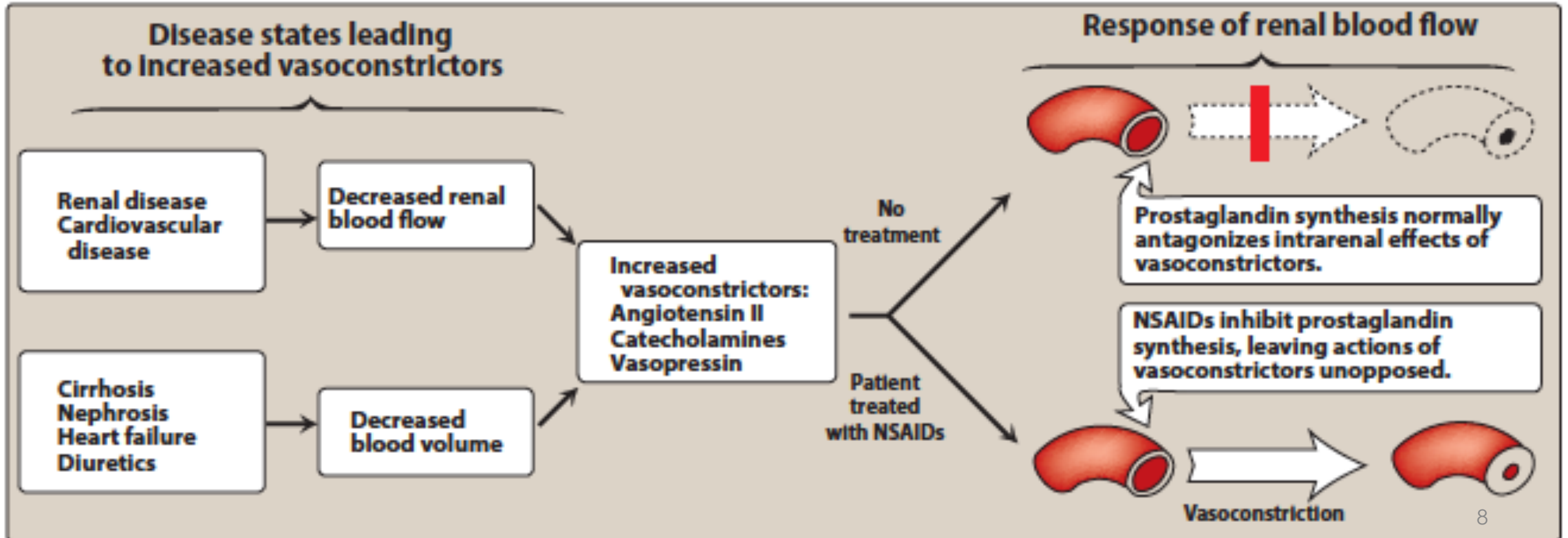
- Artmış kanama riski: Aspirin geri-dönüştürülebilir olarak COX-1-aracılı-TXA₂ oluşumunu inhibe eder. Diğer NSAİI'lar ise TXA₂ üretimindeki inhibisyonu geri dönüşlü olarak gerçekleştirirler. TXA₂ üretimindeki azalma nedeniyle, platelet agregasyonu azalır ve uzayan kanama zamanının görüldüğü antiplatelet etki oluşur.

Aspirin kullanımı operasyondan en az 1 hafta önce kesilmelidir.

Yan etkiler

«Mümkün olan en kısa süre için en düşük dozda»

- Böbrek üzerine etkileri: Prostaglandinlerin sentezindeki azalma sodyum ve su retansiyonuna neden olarak ödeme yol açabilir. Bu etkiler antihipertansif tedavinin yararlı etkilerini baskılayabilir.

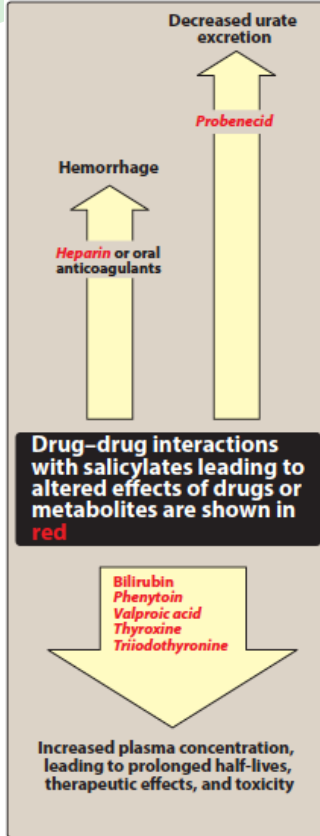


Yan etkiler

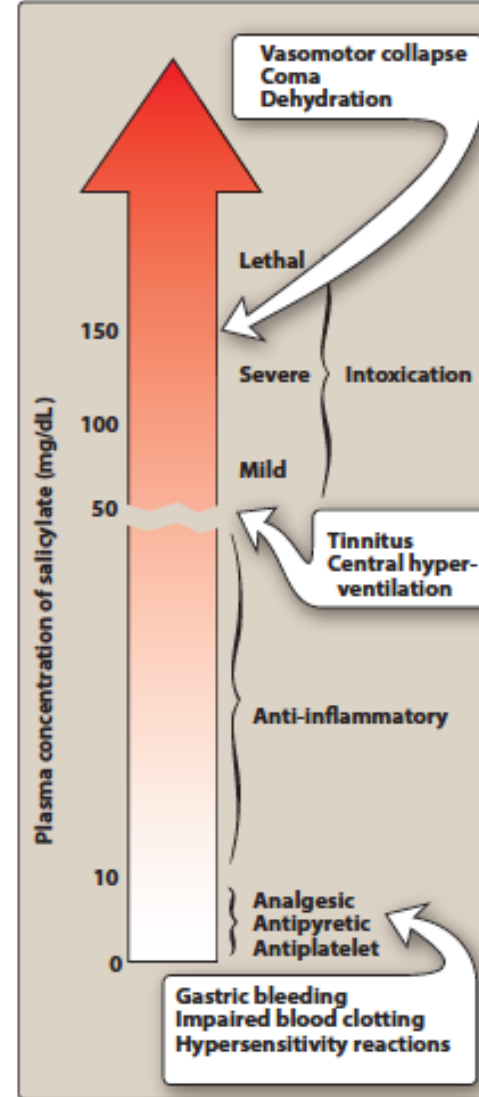
«Mümkün olan en kısa süre için en düşük dozda»

- Kardiyak etkiler: Rölatif olarak daha yüksek COX-2 selektivitesi olan ajanların kullanımının kardiyovasküler sistem ile ilişkili olay görülme riskini arttırdığı belirtilmektedir. Aspirin dışındaki diğer NSAİI'ların kullanımı tanı almış kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde tercih edilmemektedir. Bu açıdan naproksen en az zararlı olan ajandır.
- NSAİI'lar astım hastalarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Prostaglandin sentezindeki inhibisyon nedeniyle lökotrien sentezinde ve astım atak riskinde artış gözlenme olasılığı bulunmaktadır.
- Santral sinir sistemi ile ilişkili olarak baş ağrısı, kulak çınlaması ve yorgunluk gözlenebilir.
- Aspirin ürtiker, bronkokonstriksiyon ve anjioödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Ölümcül anaflaktik şok nadiren gözlenebilmektedir.

İlaç etkileşimleri ve toksisite



Aspirin, yüksek oranda proteine bağlanan diğer ilaçların (varfarin, fenitoin ya da valproik asit gibi) yerine bağlanarak, bu ilaçların kanda daha yüksek serbest konsantrasyonda bulunmalarına neden olabilir.



Salisilizm salisilat toksisitesinin orta düzeydeki formudur. Bulantı, kusma, belirgin hiperventilasyon, baş ağrısı, mental konfüzyon, yorgunluk ve kulak çınlaması ile karakterizedir.

Şiddetli salisilat toksisitesi: huzursuzluk, deliryum, halüsinasyon, konvülzyon, koma, solunum ya da metabolik asidozis ve ölüm.

Selekoksib

Selektif COX-2 inhibitörü. COX-2 inhibisyonu geri dönüşlüdür.

Terapötik kullanım: Selekoksis romatoid artrit, osteoartrit ve orta-şiddetli ağrı tedavisi için onaylanmıştır.

Farmakokinetik özellikleri: Selekoksis oral uygulamadan sonra hemen absorbe edilir. Büyük oranda CYP2C9 ile KC'de metabolize edilir ve feçes ve idrar ile atılır. Yarı ömrü yaklaşık 11 saattir ve günde 1 ya da 2 kez alınabilir.

Yan etkiler: Baş ağrısı, dispepsi, diyare ve abdominal ağrı. Diğer NSAİİ'lar gibi, kardiyovasküler olaylar için benzer risk taşımaktadır.

Therapeutic disadvantages of selected NSAIDs*

Upper GI disturbances are common

No antipyretic effect

Very potent; should be used only after less toxic agents have proven ineffective

CNS disturbances are common

Potential for increasing myocardial infarctions and strokes

Salicylates:

Aspirin
Salicylate salts
Diffunisal

Acetic acids:

Indomethacin
Sulindac
Tolmetin

Propionic acids:

Ibuprofen
Fenoprofen
Flurbiprofen
Ketoprofen
Naproxen
Oxaprozin

Oxicams:

Piroxicam
Meloxicam

Fenamates:

Mefenamic acid
Meclofenamic acid

COX-2 inhibitors

Celecoxib

Therapeutic advantages of selected NSAIDs

Low cost; long history of safety

Less GI irritation than *aspirin*

Long half-life permits daily or twice-daily dosing

Lower toxicity and better acceptance in some patients. *Naproxen* is considered by some experts as one of the safest NSAIDs

Less GI irritation than *aspirin*

Asetaminofen

Santral sinir sistemindeki prostaglandin sentezini inhibe ederek antipiretik ve analjezik etkinlik gösterir. Periferal dokulardaki COX üzerinde daha az etkisi vardır, bu nedenle antiinflamatuvar aktivitesi zayıftır. Asetaminofen platelet fonksiyonu üzerinde etki göstermez. Bu nedenle NSAİI ailesi dışında tutulur.

Terapötik kullanım:

Asetaminofen aşağıdaki durumlarda NSAİI'ların analjezik ve antipiretik etkilerine alternatiftir:

- Gastrik riski bulunan hastalar,
- Kanama zamanında uzamanın istenmediği hastalar,
- NSAİI'ların antiinflamatuvar etkisinin gerekli olmadığı hastalar.

Viral infeksiyon ya da suçiçeği geçiren çocuklarda analjezik/antipiretik etki için alternatiftir.

Terapötik dozlarda asetaminofen kullanımı yan etki oluşturmaz. Yüksek dozlarda, oldukça ciddi ve yaşamı tehdit eden bir durum olan hepatik nekroz oluşabilir. KC rahatsızlığı bulunan, viral hepatit ya da alkolizm hikayesi olan kişiler asetaminofen ile indüklenen hepatotoksisite açısından daha yüksek risk altındadırlar.

